



Antibiyotiklerin tespiti ve arıtılması

Murat TOPAL, Gülşad USLU, E.İşıl ARSLAN TOPAL, Erdal ÖBEK

**Fırat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Elazığ.*

ÖZET

Anahtar Kelimeler:
Antibiyotik,
arıtma,
ilaç,
metot

Günümüzde geniş bir kullanım alanına sahip olan antibiyotikler, insan ve hayvan tıbbında tedavi edici amaçlar için sıklıkla kullanılırlar. Antibiyotiklerin bir kısmı metabolizma tarafından kullanılırken, kullanılmayan kısımlar idrar ve dışkı yoluyla kanalizasyona ve oradan da arıtma tesisine ulaşır. Arıtma tesisine ulaşan antibiyotikler klasik arıtma yöntemleriyle giderilemediğinden alıcı ortamlarda çevresel sorunlara neden olmaktadır. Yüzeysel sularda antibiyotiklerin yüksek konsantrasyonları sucul organizmalar üzerine toksik etki yaparlar. Antibiyotiklerin düşük konsantrasyonları antibiyotik direncine sebep olmaktadır. Antibiyotikler alıcı ortama verilmeden önce fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler ile arıtılmalıdır. Bu nedenle antibiyotiklerin tespit edilmesi ve arıtılması önemlidir. Bu derlemede, antibiyotiklerin tespit edilmesinde kullanılan analitik yöntemler ile antibiyotiklerin arıtmasında kullanılan metotlar açıklanmış ve tartışılmıştır.

Determination and treatment of antibiotics

ABSTRACT

Key Words:
Antibiotic,
treatment,
pharmaceutical,
metod

Today, antibiotics which have wide usage area are frequently used for the therapeutic purposes in human and animal medicine. While some of the parts of the antibiotics are used by metabolism, the unused parts reach to the sewage via urine and excreta and then reach to the treatment plant. The antibiotics which reach to the treatment plant cause environmental problems in the receiving environments because they could not be eliminated by conventional treatment methods. The high concentrations of the antibiotics in the surface waters cause toxicity on aquatic organisms. Low concentrations of antibiotics cause antibiotic resistance. The antibiotics should be treated by physical, chemical and biological methods before discharged to the receiving environments. Therefore, detection and treatment of the antibiotics are important. In this review, the analytical methods used for the detection of antibiotics and the methods used for the treatment of antibiotics were explained and discussed.

1. Giriş

Mantar veya benzeri mikroorganizmalar tarafından oluşturulan, mikroorganizmaların ve başka canlıların gelişmesini durdurma ve hatta bunları öldürme gücü bulunan doğal ya da kimyevi maddelere "antibiyotik" denir (Öner, 1992).

Antibiyotikler tüm dünyada en çok kullanılan ilaçlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin sağlık bütçelerinin %35'i antibiyotiklere harcanmaktadır (Isturiz, 2000; Saltoğlu, 2005). Antibiyotik kullanımı, birçok gelişmekte olan ülkelerde yanlış ve aşırı kullanılmaktadır (Hart, 1998). Bazı ülkelerde ise antibiyotikler reçetesiz olarak eczanelerde, hatta marketlerde dahi satılabilmektedir (Saltoğlu, 2005).

Günümüzde geniş bir kullanım aralığına sahip olan antibiyotikler, insan ve hayvan tıbbında tedavi edici amaçlar için kullanılırlar. Antibiyotikler konvansiyonel aerobik çamur sistemleri ile arıtılmadığından arıtma tesisi çıkış sularında ve alıcı ortamlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, tedavi edici antibiyotiklerin kalıcı konsantrasyonları çevrede bulunur. Antibiyotik konsantrasyonunun yüksek olması ekosistemdeki organizmalara toksisite meydana getirerek ekolojik dengeyi bozar. Antibiyotiklerin alıcı ortama verilmeden önce fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler kullanılarak arıtılması gerekmektedir. Bu nedenle antibiyotiklerin tespit edilmesi ve arıtılması önemlidir.

Bu derlemede, antibiyotiklerin tespit edilmesinde kullanılan analitik yöntemler ile antibiyotiklerin arıtımında kullanılan metotlar hakkında bilgiler verilmiş ve tartışılmıştır.

1.1. Antibiyotiklerin Tespiti

Sülfonamidler, tetrasiklin, makrolid, kloramferikol ve florokinolon gibi antibiyotikler komplike bileşikler olup çevresel numunelerde tespit edilmeleri güçtür (Hernandez vd., 2007). Çünkü birlikte ekstrakte edilen bileşenler numune bileşimine dayanır ve bu da antibiyotiklerin tespit edilmesini zorlaştırır.

Son yıllarda, yüzey sularında ve kentsel atıksulardaki antibiyotiklerin tespiti için kullanılan bazı analitik metotlar araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. Elektrosprey sıralı kütle spektrometresi ile birleştirilmiş sıvı kromatografisi (LC), LC kütle spektrometresi (MS) ile online katı faz ekstraksiyonu (SPE) (CDC, 1990; Vanderbroucke-Grauls, 1993), SPE ve HPLC (Cohen, 1992), Diod-array UV detektörü ve bir florasan dedektörü ile birlikte offline SPE ve HPLC (Goldmann vd., 1996), SPE ve Silika kartuş temizleme ile birleştirilmiş LC-Elektrosprey sıralı MS (Shlaes vd., 1993), UV-Diod-Sıralı tespit ile kapiler bölge elektroforez (Schentag, 1995), ve katı faz mikroekstraksiyonu (Stephens ve Farley, 1996) gibi farklı analizleme metotları ve teknikleri ile ilgili çeşitli makaleler bulunmaktadır.

Yüzey sularında ve atıksularda antibiyotiklerin tespitinde analitik metodolojiler test edilmiştir (Hernandez vd., 2007). Düşük analitik konsantrasyonların, kompleks çevresel matrisler ve antibiyotiklerin çeşitli fizikokimyasal özellikleri

gibi faktörlere bağlı olarak tam tespit edilmeleri çevresel çalışmalar için büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Bahsedilen metotlar, sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve ön konsantrasyonu ve temizleme ekstraktları için SPE, HPLC ile sonra ayırma ve UV ile tespit (Kay vd., 2005), fluorescence ve kütle spektrofotometresidir (Batt vd., 2006; Hernandez vd., 2007). En yaygın kullanılan kütle tespit tekniği, yıllardır tek kademeli quardrupole MS'dir. Bununla beraber günümüzde 3 kademeli quardrupole (QqQ-MS) ve iyon-yakalama MS (IT-MSn) tek kademeli quardrupole MS'in yerine geçmiştir. QqQ-MS ve IT-MSn, iyi seçilmiş reaksiyon izlemeye dayalı seçicilik ile doğrulama çalışmalarında tercihe göre kullanılmaktadır. Bunlar arasında LC/MS-MS ile devam eden SPE en yaygın kullanılan metotlardır (Hernandez vd., 2007). HPLC-MS/MS, geçen birkaç yıl boyunca çevre örneklerinde iz konsantrasyon seviyelerinde antibiyotikleri analiz etmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda UPLC isminde yeni bir HPLC teknolojisi geliştirilmiştir. 2006 yılından beri, UPLC/MS-MS, atıksu ve yüzeysel sularda ilaçları analiz etmek için uygulanmaktadır. Bugüne kadar UPLC/MS-MS kullanılarak ortam sularında antibiyotiklerin multiple sınıfını analiz etmek için metotlar sınırlıydı. Sadece birkaç metot, eş zamanlı olarak 4'den fazla antibiyotiği bulmak için belirlenmiştir.

Yüksek molekül ağırlıklı uçucu olmayan çoğu antibiyotik, gaz kromatografisinden (GC) ziyade sıvı kromatografisi (LC) ile analizlenmek için uygundur. LC ile antibiyotik kalıntılarının tespitinin floresan ve UV absorbansını içerdiği belirtilmektedir (Le-Minh vd., 2010). Ayrıca, Hernandez vd. (2008) tarafından bir literatür araştırması, etkileyici bir ilerleme ortaya koymuş ve özellikle kentsel atıksu gibi karmaşık matrislerde antibiyotikleri tespit etmek için LC-MS/MS kullanarak metot gelişimine odaklanmıştır (Le-Minh vd., 2010).

Li vd.'nin (2009) çalışmasında, atıksu giriş ve çıkışında 7 farklı sınıftan 21 antibiyotiğin iz analizi için hızlı ve duyarlı bir metot geliştirilmiştir. Hong Kong kentsel atıksularında antibiyotiklerin varlığını belirlemek için bu metot uygulanmıştır.

Atıksuda ve çamurda antibiyotiklerin iz konsantrasyonlarını tespit etmek için geliştirilen analitik metotlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Özel metotlarda dahil antibiyotiklerin duyarlılığı, geri kazanımı ve oranı son derece değişkendir (Le-Minh vd., 2010).

Tablo 1. Atıksuda ve çamurda antibiyotiklerin iz konsantrasyonlarını tespit etmek için geliştirilen analitik metotlar

Bileşikler	Numune matrisleri	Ekstraksiyon, (numune boyutu), pH 7.5	Solventler	Giriş standartları	Enstrümanlar	Kurtarma	LOD (ng/l) veya (ng/g)	Kaynaklar
5 Beta Laktam	Atıksu	SPE-HLB (200mL), pH 7,5	Metanol	Penisilin G	LC-MS/MS (+ ve ESI)	>%70	13-18 (G)	Cha vd. (2006)
			Asetonitril		LCQ Duo Ion Trap	Amoksilin %10	8-15 (Ç)	
			Formik trifloroasetik asit					
16 Sülfonamid	Atıksu	SPE-HLB (250-500mL), Silika jel	Metanol	13C6-sülfametoazin	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%62-102	0,02-0,2 (G)	Chang vd. (2008)
Trimetropim			Formik asit		Water QqQ		0,016-0,12 (Ç)	
6 Sülfonamid	Atıksu	SPE-HLB (50-250 mL), pH 4	Metanol	İzotop sülfonamidler	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%91-108	11-68 (G)	Gobel vd. (2004)
Trimetropim			Formik asit	13C2-eritromisin	TSQ Quantum QqQ	%30-47	1,2-9,6 (Ç)	
5 Makrolid			Etil asetat			%78-124	4,5-8,1 (G)	
							0,9-2,7 (Ç)	
							0,36-3,9 (G)	
							0,09-2,9 (Ç)	
2 Makrolid	Atıksu	SPE-HLB (100-200mL)	Metanol/asetonitril	13C-phenacetin	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%40-116)	6-7 (G), 3-6 (Ç)	Gros vd. (2006)
Sülfamethoksazol			Amonyum asetat	Carbamazepin-d10	Water QqQ	%50-80	42 (G)-20 (Ç)	
Trimetropim						%88-111	25 (G)-10 (Ç)	
Ofloksasin						%95-106	43 (G)-43 (Ç)	

PLE: Basınçlı sıvı ekstraksiyonu, **ASE:** Hızlandırılmış solvent ekstraksiyonu, **SPME:** Katı faz mikro ekstraksiyonu, **LLE:** Sıvı-sıvı ekstraksiyonu, ekstraksiyonu; **FLD:** Floresan detektörü

Tablo1'in devamı

Bileşikler	Numune matrisleri	Ekstraksiyon, (numune boyutu), pH 7.5	Solventler	Giriş standartları	Enstrümanlar	Kurtarma	LOD (ng/l) veya (ng/g)	Kaynaklar
Sülfonamid	Kanalizasyon çamuru	PLE, 0,2 g, pH 4	Metanol	Sülfonamidler için izotop sınıfı	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%79-106	0,9-15	Gobel vd. (2005b)
Trimetropim		SPE-HLB	Formik asit	makrolidler için 13C2-eritromisin	TSQ Quantum QqQ	%78	2,7-5,1	
Makrolid			Etil asetat			%91-142	0,6-2,4	
7 Sülfonamid	Domuz atıksuyu	LLE, (50 ml), pH 6,6	Nicotinamid	N/A	LC-UV	%86-99	4000-15000	Jen vd. (1998)
			Etil asetat					
2 Florokinolon	Kanalizasyon çamuru	ASE	Asetonitril		LC-FLD	%82-94	450	Golet vd. (2002b)
5 Sülfonomid	Atıksu	SPE	Metanol	N/A	LC-UV	%89-113	150-350	Li vd. (2007)
			Asetinitril					
5 Florokinolon	Atıksu	SPE-HLB (1000ml), pH 2,5	Metanol	Sülfamerazin	LC-MS	%90-129	20-40 (Ç)	Renew ve Huang, (2004)
3 Sülfonamid			Asetonitril	Standart ilavesi		%37-65	40-90 (Ç)	
Trimetropim						%98-109	40-50 (Ç)	
5 Makrolid	Sıvı gübre	LLE, (15 g), pH 8	Etil asetat	€-9- (O-(2-metiloksim))-eritromisin	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%78-94	0,4-27,9	Schlüsener vd. (2003)
2 Ionophores			Amonyum asetat		TSQ7000QqQ	%119	3,2-17,9	
Tiamulin						%123	0,4	
Gentamisin	Hastane atıksuyu	SPE Widepores CBX, (20-50 ml) pH 7-8	Metanol	Kanamisin	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%107-111	200	Löffler ve Ternes, (2003)
			Asetik asit					
			Heptaflorobutik asit					
8 Florokinolon	Atıksu	SPE Anpel MEP, (100-500 ml), pH 3	Metanol	N/A	LC-FLD	%79-109	100-1060	Shi vd. (2009)
			Formik asit					
			Asetonitril					
			Tetrabutil Amonyum bromid					

Tablo1'in devamı

Bileşikler	Numune matrisleri	Ekstraksiyon, (numune boyutu), pH 7.5	Solventler	Giriş standartları	Enstrümanlar	Kurtarma	LOD (ng/l) veya (ng/g)	Kaynaklar
10 Sülfonamid	Atıksu	SPME Supelco CW/TRP (25 ml)	Metanol	13C6-sülfametazin	LC-MS/MS (+ ve ESI)		9040-55300 (G)	Balakrishnan vd. (2006)
			Formik asit		Quattro Ultima QqQ			
			Amonyum asetat					
20 Kinolon ve Florokinolon	Atıksu	SPE-HLB (200-400ml), pH 3	Metanol	Norfloksacin-d5	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%64-127	1,6-50 (G)	Xiao vd. (2008)
		2. SPE Water WCX	Formik asit		Water Premier XE	piromidik asit <%29	0,6-50 (Ç)	
3 Makrolid	Atıksu	SPE-HLB (120ml), pH 5	Metanol	Simatone	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%83-86	30-70 (Ç)	Yang ve Carlson, (2004)
			Asetonitril		Finnigan LCQ Ion Trap			
			Formik asit					
6 Tetrasiklin	Atıksu	SPE-HLB (120ml), pH 3	Metanol	Simatone	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%78-95	40-70 (G)	
5 Sülfonamid			Asetonitril		Finnigan LCQ Ion Trap	%91-104	30-50 (Ç)	
			Formik asit				40-60 (G)	
							30-40 (Ç)	
7 Makrolid	Atıksu	SPE-MCX (500ml) pH 2	Metanol	Salbutamol-d3	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%47-76	0,2-1,4 (Ç)	Castiglioni vd. (2005)
2 Florokinolon		SPE Lichrolut EN (500ml), pH 7	Etil asetat	Ibuprofen-d3	API3000 QqQ	%31-32	1,3-1,8(Ç)	
	Sülfamethoksazol		Aseton			%65	1,5(Ç)	
	Oksitetrasiklin		Asetonitril			%73	1,2(Ç)	

Tablo1'in devamı

Bileşikler	Numune matrisleri	Ekstraksiyon, (numune boyutu), pH 7.5	Solventler	Giriş standartları	Enstrümanlar	Kurtarma	LOD (ng/l)veya (ng/g)	Kaynaklar
Amoksilin						36%	2,1(Ç)	
2 Florokinolon	Atıksu	SPE Strata-X+XC (250 ml), pH 3	Metanol	Lomefloxacin	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%76-97	4-21 (G)	Segura vd. (2007)
2 Makrolid			Formik asit	Josamycin	TSQ Quantum QqQ	%92-100	0,3-12 (G)	
Sülfamethoksazol			Asetonitril	Diaveridine		68%	22 (G)	
Trimetropim						104%	7 (G)	
5 sülfonamid	Atıksu	SPE-HLB (50 ml), pH 4	Metanol	Sulfathiazole-d4	LC-MS/MS (+ ve ESI)	%72-110	7-10 (Ç)	Botitsi vd. (2007)
Trimetropim			Asetonitril	Sulfamethoxazole-d4	TSQ Quantum QqQ	%80-103	7 (Ç)	
			Formik asit					
7 Beta laktam	Atıksu	SPE-HLB (250 ml), pH 3	Metanol	Caffeine	UPLC-MS/MS (+ ve ESI)	%56-93	4,1-84 (G)	Li vd. (2009)
3 Sülfonamid					Acquity TQ QqQ	%80-104	3,8-60 (Ç)	
3 Florokinolon						%86-105	3,0-3,3 (G)	
3 Tetrasiklin						%83-96	1,0 (Ç)	
3 Makrolid						%73-93	4,6-7,0 (G)	
Trimetropim						%90-97	2,8-5,0 (Ç)	
							6,8-14 (G)	
							5,1-8,1 (Ç)	
							0,5-37 (G)	
							0,3-26 (Ç)	
							2,7 (G)- 1,1 (Ç)	

2. Antibiyotiklerin Arıtılması

Nitrifikasyon inhibisyon testi atık suda antibiyotik testi için uygun değildir. Antibiyotiklerin yüksek konsantrasyonlarının çevrede bulunması, mikroorganizmalar üzerinde toksik etkiye neden olarak ekolojik dengenin bozulmasına, düşük konsantrasyonları ise patojen ve patojen olmayan bakterilerin antibiyotik direnci kazanmasına neden olabildiğinden antibiyotik kirliliğinin kontrolünde alternatif arıtım metotları gerekmektedir (Yalap ve Balcıoğlu, 2008). İlaçlar, hastalar yoluyla ve eski ilaçların tualete atılmasıyla kanalizasyona verilir. İlaçlar kanalizasyon tasfiye sahalarına ulaşınca güçlükler başlar. Biyolojik teknikler, sülfanomid, tetrasiklin ve makrolidler gibi pek çok antibiyotiğin bozundurulmasında etkili değildirler (Kim vd., 2005; Batt vd., 2007). Daha gelişmiş tasfiyeler, antimikrobiyal triklokarban gibi ilaçların yüksek giderim oranlarına yol açarken, antibakteriyel triklosan gibi yağlar içindeki ilaçlar çamura gitme eğilimindedir.

Atıksulardaki antibiyotiklerin giderimi, birincil olarak arıtmanın her bir basamağı için mevcut olan pek çok farklı işlemle arıtma prosesinin ikincil ve ileri basamağına dayanır (Crites ve Tchoboglonous, 1998). Klasik atıksu arıtma tesisi, ilaçlar gibi kirleticilerin arıtımı için tasarlanmamış olup ilaçların düşük konsantrasyonlarını gidermek için işletilmekte ve buradaki bileşenler yüzeysel sulara bırakılmaktadır (Kolpin vd., 2002; Glassmeyer vd., 2005; Batt vd., 2006).

Biyolojik olarak bozunamayan antibiyotiklerin biyolojik arıtımla iyi bir arıtma verimi elde edilememesinin nedeni, söz konusu atıksuların aktif çamurda bulunan mikroorganizmalara olan inhibisyon etkisidir. Bu nedenle yüksek konsantrasyonlarda biyolojik arıtma tesislerinde toksisiteye neden olan ilaç endüstrisi atıksularına, biyolojik arıtmaya verilmeden önce kimyasal bir ön arıtma işleminin uygulanması gerekmektedir. Yaygın atıksu arıtma prosesleri ilaç kalıntılarını tamamen gidermek için yetersiz olduğundan bu yöndeki çalışmalar, ozonlama, UV, ileri oksidasyon prosesleri (O_3+UV , $O_3/UV+H_2O_2$), membran ve aktif karbon sistemlerini önermektedir. Kimyasal oksidasyonla birleştirilmiş biyolojik tekniğin entegre bir işleminin, domuz atıksuyunun kapsamlı arıtımında gerekli olduğu bildirilmiştir. Bu biyolojik teknik, esasen KOİ, TN ve TP'ü azaltmak için uygulanır. Sonraki proses olarak kimyasal oksidasyon tekniği, antibiyotik ve/veya ağır metal giderimi için ayrıca uygulanır. Çünkü çözünmüş organik maddelerin çoğunluğu, kimyasal oksidantlar için tüketimlerini minimize eden biyolojik proseslerle giderilmektedir. Sonraki kimyasal oksidasyon işlemi etkili bir şekilde biyolojik arıtmadan kaçan mikro kirleticileri gidermek için uygulanır. Li vd.'nin (2004) çalışmasında antibiyotik atıksuları için bir ön arıtma işlemi olarak ters osmoz ve ultrafiltrasyon işlemi düşünülmüştür. Oksitetrasiklin atık sıvısı deneysel çalışmada çalışma ortamı olarak kullanılmıştır.

Chelliapan vd. (2006) çalışmalarında, tilosin ve avilamisin antibiyotiklerini içeren bir ilaç atıksuyunda ön arıtma tercihi olarak YAÇR (Yukarı Akışlı Çamur Reaktör) sistemi kullanılmasının uygulanabilirliğini belirlemeyi amaçlamışlardır. Araştırma, çıkış suyunda antibiyotik

azalımı ve substrat arıtma verimini değerlendirmek için uyarlanmıştır. Bu nedenle YAÇR'nün proses performansı üzerine tilosin yüklü şoklar ve yüksek konsantrasyon etkisi ayrıca araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan karıştırılmış antibiyotik atıksuyunda, tilosinin bozunması üzerine odaklanılmıştır. Çalışma kapsamında, ilaç üretim kısmındaki çıkış suyunda antibiyotik kirliliği gösterilmiştir.

Batt vd.'nin (2007) çalışmasında, fenton, fotofenton, TiO_2 fotokataliz, ZnO fotokataliz kullanarak sulu çözeltide amoksilin, amfisilin ve kloksilin antibiyotiklerinin bozunması çalışılmıştır. Ayrıca, bir antibiyotik sulu çözeltisinin arıtılmasında, fenton prosesi ile ileri oksidasyon prosesinin teknik ve ekonomik olarak karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmada gerçek bir antibiyotik atıksuyunun arıtılması için $UV/H_2O_2/TiO_2$ prosesi üzerine işletme şartlarının etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca antibiyotik atıksuyunun arıtımı için kombine $UV/H_2O_2/TiO_2-AKR$ 'nin uygulanabilirliği çalışılmıştır.

Ben vd.'nin (2009) çalışmasında, ardışık kesikli reaktör ile ön arıtılmış domuz atıksuyundan 1 makrolid ve 5 sülfanomid içeren antibiyotiklerin giderilmesi için, bir giderim işlemi olan fenton işleminin potansiyeli araştırılmıştır. Dozaj modu ve fenton faktörünün dozajı, antibiyotiklerin etkili bir şekilde giderilmesi için ayarlanmıştır. Antibiyotik degradasyonunda, giriş pH, KOİ ve AKM içeren AKR çıkış suyu özelliklerinin etkisi, sistematik olarak çalışılmıştır. Ayrıca bu çalışma, atıksu toksisite indirgenmesi ve bakteri inaktivasyonunun yanı sıra TOK, ağır metaller (As, Cu ve Pb) ve TP'ün giderimini kapsayan AKR çıkış suyunun fenton faktörü ile arıtılmasının ikincil yararını araştırmıştır.

İlaç endüstrisinin anaerobik koşullarda arıtılabilirliği ile yapılmış çok az sayıda çalışma yer almaktadır. Son zamanlarda sentetik ilaç ve antibiyotikleri içeren ilaç atıksularının anaerobik arıtımı ifade edilmiştir. Ayrıca anaerobik proseslerin performansı üzerine antibiyotiklerin etkisini araştırmak için sınırlı sayıda deneysel çalışma vardır. Mohan vd. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, organik kimyasalları ve antibiyotikleri içeren ilaç endüstrisi atıksularında anaerobik koşullarda organik yüklemenin $0,25 \text{ kg/m}^3\cdot\text{gün}$ 'den $2,5 \text{ kg/m}^3\cdot\text{gün}$ 'e çıkarılmasının KOİ giderim verimini %60'a düşürdüğünü, %80 KOİ giderme verimi için optimum organik yüklemenin $1,25 \text{ kg/m}^3\cdot\text{gün}$ olduğu, oluşan gazın %80'inin metan olduğu saptanmıştır. Değirmentaş ve Deveci, (2002) yaptıkları bir çalışmada, penisilin içeren ve KOİ'si 3.000-43.000 mg/L arasında değişen ilaç endüstrisi atıksularının bir biyoreaktörde arıtılması sırasında KOİ'nin 1. ve 2. mertebe reaksiyon kinetiğine bağlı olarak arıtıldığını gözlemlemiştir (Çelebi ve Sponza, 2007).

1.2.1 Eliminasyon (Giderme)

Eliminasyon, bileşiklerin örnekleme fazı veya bölümlerinde belirli analiz bileşikleri tarafından herhangi bir şekilde kontrol edilmeyen işlemdir. Su fazı vb. bölümlerden uzaklaştırılır. Bu nedenle giderim bu durum için yeterli bir ifadedir. Sadece temel bileşiklerin eliminasyonu ayrıca birincil eliminasyon olarak

isimlendirilir. LC-MS gibi belirli analitik metotlar kader çalışmalarında uygulanır. ÇOK kaybı gibi toplam parametreler toplam eliminasyon derecesini ölçmek için verilir. Eğer bileşik tamamen inorganik tuzlara dönüştürülürse tam mineralizasyon yer alır.

Ortamda organik bileşiklerin eliminasyonu farklı proseslerin sonucudur. Buradaki prosesler bakteri ve funguslar tarafından biyoparçalanma gibi biyotik olabilir. Biyotik olmayan giderim prosesleri; sorpsiyon, hidroliz, fotoliz, oksidasyon ve redüksiyondur.

1.2.2. Sorpsiyon

Sorpsiyon üzerine antibiyotik verilerinin kalitesini değerlendirmek için antibiyotiklerin fiziksel-kimyasal özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Tolls (2001), toprakta antibiyotiklerin sorpsiyon davranışını incelemiştir. Bu bilgilerin bazıları arıtma çamuru ve sedimentler üzerine antibiyotiklerin sorpsiyonunu yargılamada yararlı olabilir. Ayrıca, mineral materyallerin içeriği, sedimentlerde düşüktür ve aerobik ve anaerobik şartlar belirgin olarak birkaç cm içinde farklı olabilir.

1.2.3. Fotoliz

Eğer bir madde ışığa duyarlıysa fotobozunma, eliminasyon prosesinde önemli olabilir. Genelde, ışık, nem ve sıcaklığa karşı antibiyotiklerin duyarlılığı üzerine veri tıp ve ilaç literatüründe bulunabilir. İlaç kayıt prosedüründeki veriler bileşikler üzerinde yol gösterebilir. Burada fotobozunma önemli bir rol oynayabilir. Fotokimyasal bozunma, arıtılmış çıkış suyunda veya ek giderim yolunda yüzeysel sulara önemli bir rol oynayabilir (Kümmerer, 2009a). Prosesin etkinliği, ışık yoğunluğu ve frekansına bağlıdır. Bulanık sulara bileşikler mevcut olduğunda fotodekompozisyon meydana gelmeyebilir. Bazı antibiyotikler ışığa duyarlıdır (kinolon, tetrasiklin, sülfonamid, tilosin, nitrofuran antibiyotik vb gibi). Ayrıca, tüm bileşikler foto bozunmazlar (Turiel vd., 2005).

Sucul ortamda antibiyotiklerin doğrudan ve dolaylı fotolizinde boyutu ve önemi her bir bileşik için farklıdır. Humik ve fulvik asit gibi çözünmüş organik maddeyle dolaylı olarak fotoliz ve etkileşimi ile ilgili çalışmalar azdır (Sukul vd., 2008; Kümmerer, 2009a). Veriler, yüzeysel sulara antibiyotiklerin kaderini anlamak için yararlı olabilir. Tetrasiklinler fotobozunmaya duyarlıdır. Samuelsen (1989), sedimentlerin yanı sıra deniz suyunda oksitetrasiklinlerin ışığa duyarlılığını araştırmıştır. Antibakteriyal maddelerin deniz suyundan ziyade, sedimentlerde stabil olduğu ortaya çıkmıştır. Florokinolonlar UV ışığıyla bozunurlar (Lorenzo vd., 2008). Tilosinin fotolizi ve yüzeysel sulara foto deaktivasyonu tanımlanmıştır (Hu ve Coats, 2007; Werner vd., 2007).

1.2.4. Hidroliz ve Termoliz

Ortamda organik maddelerin biyotik olamayan eliminasyonu için diğer önemli bir yol hidrolizdir (Halling-Sorensen, 2000; Kümmerer, 2009a). Genelde, oksitetrasiklin için hidroliz oranı pH 7'den uzaklaştıkça ve sıcaklık arttıkça artar. Sülfonamidler ve kinolonlar hidrolize dayanıklıdır. Kanalizasyon çamuruyla laboratuarda biyolojik bozunma testi beta laktamların hızlı bir şekilde hidrolize olduğunu göstermiştir. Bu antibiyotik aktivitesinin deaktivasyonuna ışık tutar. Sonraki basamak dekarboksilasyondur. Buradaki proseslerde, hidroliz ve dekarboksilasyonun derecesi, mikrobiyal aktivitenin payı ve onların kinetikleri için farklıdır (Kümmerer, 2009).

1.2.5. Teknik Oksidasyon Prosesleri

Antibiyotik formulasyon çıkış sularının klasik biyoarıtma metotlarıyla gideriminin zorluğu ve çevre kirliliğine önemli katkısı, antibiyotiklerin kararsız ve aksi doğasından dolayıdır. İleri atıksu arıtma, oksidasyon prosesleri için genellikle uygulanır. Farklı pH değerlerinde (pH 3, 7 ve 11) sulu çözeltilerde, oksitetrasiklinin parçalanması üzerine ozonlamanın etkisi, Li vd. (2008c) tarafından araştırılmıştır. Sulfamethoxazole verimli bir şekilde ozonlama ile parçalanmıştır (Dannas vd., 2007). BOI₅/KOİ oranı 0-0,28 aralığında gözlemlendiği zaman ve 60 dakika ozonlama yapıldığında biyolojik bozunabilirlikte bir artış olduğu ifade edilebilir. Sulfamethoxazalenin tamamen giderimi bir foto fenton prosesi ile gerçekleştirilebilir (Gonzalez vd., 2007).

1.2.6. Biyobozunma

Bugüne kadar test edilen pek çok antibiyotik aerobik şartlar altında biyolojik olarak bozunmamaktadır (Thiele-Bruhn, 2003; Li vd., 2008c). Biyolojik bozunma, beta laktamların bazıları için azdır. Sediment ve toprakta oluşan bazı antibiyotiklerin çalışma alanının yanı sıra laboratuvar testlerinde kalıcı olduğu ortaya çıkmıştır. Antibiyotiklerin bazıları anaerobik şartlar altında biyolojik olarak bozunamazken (Gartiser vd., 2007), bazıları bozunabilir (Maki vd., 2006). Bazı maddeler ise kısmen parçalanabilir (Thiele-Bruhn, 2003). Tilosin biyolojik olarak bozunabilir (Hu ve Coats, 2007). Maki vd. (2006), amfisilin, doksikiklin, oksitetrasiklin ve thiamphenicol'un önemli derecede bozunabildiğini ifade etmişlerdir.

2. İleri Arıtma İşlemleri Boyunca Antibiyotiklerin Davranışı

Klasik ikincil atıksu arıtma prosesleri AKR gibi belirli işletme şartlarına bağlı olan performansıyla pek çok antibiyotiği gidermek için son derece değişkenlik gösterir. Bu nedenle üçüncül ve ileri arıtma prosesleri, çevreye ve insanlara etkiyi minimize etmek için buradaki bileşiklerin indirgenmesini sağlamalıdır. Literatürde ifade edildiği gibi, üçüncül ortam filtrasyonu, ozonlama, klorlama, UV ışını, aktif karbon adsorpsiyonu ve NF/TO filtrasyonu antibiyotik gideriminin yarı-kalitatif tahminleri Tablo 2'de verilmiştir. Genel olarak ozonlama, klorlama, aktif karbon ve NF/TO filtrasyonu optimum şartlar altında işletildiğinde çok etkili oldukları görülürken üçüncül kum filtrasyonunun ve UV dezenfeksiyonunun daha az etkili olduğu görülmektedir (Le-Minh vd., 2010).

Tablo 2. Üçüncül ortam filtrasyonu, ozonlama, klorlama, UV ışını, aktif karbon adsorpsiyonu ve NF/TO filtrasyonu ile antibiyotik gideriminin yarı-kalitatif tahminleri (Le-Minh vd., 2010)

Arıtma Prosesleri	Üçüncül Kum Filtrasyonu		Ozonlama			Klorlama					
						Serbest klor kons. 1,0-1,2 mg/L			Serbest klor kons. >3 mg/L		
Grup	Giderim	Kaynak	Giderim	Şartlar	Kaynak	Giderim	Şartlar	Kaynak	Giderim	Şartlar	Kaynak
Beta-laktam	-	-	Çok iyi (%80-95), Mükemmel (>%95)	O ₃ , (3-5 mg/L), ÇOK (5,3 mg/L) pH 7,7 ikincil çıkış suyu	(Dodd vd., 2006)	-	-	-	-	-	-
Sülfonamidler	Çok az (<%20)	(Batt vd., 2007, Gobel vd., 2007)	Mükemmel (>%95)	O ₃ (2,0-7,1 mg/L) HRT (1,5-18,0 dakika) pH (7-8), ÇOK (6,6-23 mg/L) ikincil çıkış suyu ve nehir suyu	(Adams vd., 2002, Huber vd., 2005, Ternes vd., 2003)	Uygun (%45-65)-Mükemmel (>%95)	Serbest klor (1-1,2 mg/L); pH(8); HRT (1 günün üzerinde) İçme suyu, nehir suyu	(Chamberlain ve Adams, 2006, Gibs vd., 2007)	Mükemmel (>%95)	Serbest klor (3,5-3,8 mg/L) pH(7-8) ÇOK (3,0-3,5 mg/L), CaCO ₃ (80-307 mg/L), nehir suyu	(Westerhoff vd., 2005)
Makrolidler	Çok az (<%20)-Az (%20-45)	(Gobel vd., 2007)	Mükemmel (>%95)	O ₃ (2,0-5,0 mg/L) HRT (4,0-18,0 dakika) pH (7-8), ÇOK (6,6-23 mg/L) ikincil çıkış suyu ve nehir suyu	(Huber vd., 2005, Ternes vd., 2003, Radjenovic vd., 2009)	Çok az (<%20)	Serbest klor (1,2 mg/L); pH(8); HRT (1 gün), CaCO ₃ (63 mg/L) İçme suyu	(Gibs vd., 2007)	-	Serbest klor (3,5-3,8 mg/L) pH(7-8) ÇOK (3,0-3,5 mg/L), CaCO ₃ (80-307 mg/L) nehir suyu	(Westerhoff vd., 2005)
Tetrasiklinler	Çok az (<%20)	(Gobel vd., 2007)	Mükemmel (>%95)	O ₃ (3,0 mg/L), ÇOK (5,3 mg/L) ikincil çıkış suyu	(Dodd vd., 2006)	Mükemmel (>%95)	Serbest klor (1,2 mg/L); pH(8); HRT (1 gün), CaCO ₃ (63 mg/L) İçme suyu	(Gibs vd., 2007)	-	-	-

Tablo 2.'nin devamı.

Aritma Prosesleri	Ters Osmoz/Membran Filtrasyonu		Aktif Karbon Adsorpsiyonu			UV Işını				
	Grup	Giderim	Kaynak	Giderim	Şartlar	Kaynak	Tipik dezenfeksiyon dozu		En yüksek doz (20-100 kat)	
						Giderim	Kaynak	Giderim	Şartlar	Kaynak
Beta-laktam	Mükemmel (>%95)	(Morse ve Jackson, 2004)	Fair (%45-65), Çok iyi (%80-95)	pH 6-7, GAC dozu (20 mg/L), Co (10ug/L) Freundlich izotermine bağlı, denge durumu	Aksu ve Tunc, 2005; Dutta vd., 1999; Putra vd., 2009)	Çok az (<%20)	(Batt vd., 2007)	-	-	-
Sülfonamidler	İyi (%65-80), Mükemmel (>%95)	(Dolar vd., 2009; Kimura vd., 2004)	İyi (%65-80), Çok iyi (%80-95)	pH 7,7-7,9, PAC dozu (20 mg/L), Co (50ug/L nin üzerinde) ÇOK (3,5 mg/L), 4 s temas süresi, nehir suyu	Adams vd., 2002; Westerhoff vd., 2005)	Çok az (<%20), Az (%20-45)	(Drewes vd., 2008; Le-Minh vd., 2010)	Fair (%45-65)	UV dozu (2760-3000mJ/cm ²); HRT (5-30 dak); ÇOK (3,5-10,7 mg/L)	(Adams vd., 2002; Kim vd., 2009)
Makrolidler	Mükemmel (>%95)	Dolar vd., 2009)	Çok iyi (%80-95)	pH 7,9, PAC dozu (20 mg/L), Co (50-100 ng/L), ÇOK (3,5 mg/L), 4 s tema süresi, nehir suyu.	Westerhoff vd., 2005)	Çok az (<%20)	(Drewes vd., 2008)	Az (%20-45)	UV dozu (2760 mJ/cm ²); HRT (5 dak) ÇOK (3,5 mg/L)	(Kim vd., 2009)
Tetrasiklinler	Mükemmel (>%95)	(Kosutic vd. 2007)	Mükemmel (>%95)	pH 5,8, PAC (20 mg/L), Co (10 ug/L), Freundlich izotermine bağlı, denge durumu	(Ji vd., 2009)	-	-	Çok iyi (%80-95), Mükemmel (>%95)	UV dozu (2760 mJ/cm ²); HRT (5 dak) ÇOK (3,5 mg/L)	(Kim vd., 2009)
Florokinolonlar	Mükemmel (>%95)	(Baumgarten vd., 2007; Dolar vd., 2009)	İyi (%65-80), Çok iyi (%80-95)	PAC (50 mg/L), Co (25 ug/L), 15 dak tema süresi, MBR geçen	(Baumgarten vd., 2007)	Çok az (<%20)	(Vieno vd., 2007b)	Çok iyi (%80-95), Mükemmel (>%95)	UV dozu (2760 mJ/cm ²); HRT (5 dak) ÇOK (3,5 mg/L)	(Kim vd., 2009)
Nitroimidazoles	-	-	Mükemmel (>%95)	pH 6-7, PAC dozu (20 mg/L), Co (10 ug/L), Freundlich izotermine bağlı, denge durumu	(Rivera-Utrilla vd., 2009)	Çok az (<%20)	(Shemer vd., 2006)	-	-	-
Trimethoprim	Çok iyi (%80-95), Mükemmel (>%95)	(Dolar vd., 2009, Kosutic vd., 2007)	İyi (%65-80), Çok iyi (%80-95)	pH 7,7-7,9, PAC dozu (20 mg/L), Co (50 mg/L nin üzerinde), nehirsularında deneyler ÇOK (3,5-10,7 mg/L) 4 saat temas süresi	(Adams vd., 2002; Westerhoff vd., 2005)	Çok az (<%20)	Drewes vd., 2008; Le-Minh vd., 2010)	Fair (%45-65)	UV dozu (2760 - 3000mJ/cm ²); HRT (5-30 dak) ÇOK (3,5-10,7 mg/L)	(Adams vd., 2002; Kim vd., 2009)

2.1 Membran Filtrasyonu

Nanofiltrasyon ve ters osmoz gibi yüksek basınçlı membranlarla kimyasal kirlenmenin rejeksiyonu, hemen hemen elektrostatiğin karmaşık etkileşimleriyle belirlenir ve diğer fiziksel kuvvetler, belirli bir çözelti (kimyasal kirlenme), çözelti (su ve diğer mevcut çözünenler) ve membranın kendisi arasında rol oynar (Le-Minh vd., 2010).

Kalitatif tahminlerden ters osmoz arıtımı, pek çok antibiyotik için etkili giderilmesi için önemli bir proses olduğu görülmektedir. Tahmin edilen davranışlar önceki çalışmalarda kantitatif olarak hesaplanmıştır (Le-Minh vd., 2010). Buradaki çalışmalar, florokinolon, sülfonamid, tetrasiklin ve trimetoprim içeren bazı antibiyotikler için Ters Osmoz (TO) ve bazı Nanofiltrasyon (NF) membranlarıyla %99'un üzerinde rejeksiyonun sağlandığını göstermiştir. Li vd.'nin (2004) çalışmasında, ilaç üretim endüstrisi atıksuyunda oksitetrasiklinin yüksek konsantrasyonunun TO'la 1000 mg/L'den 80 mg/L'nin altına düştüğü (%92 üzerinde giderim) bulunmuştur (Le-Minh vd., 2010).

2.2. Adsorptif Arıtma

2.2.1. Aktif Karbon

Aktif karbonla adsorptif arıtma, sudan pek çok hidrofobik ilacın giderilmesi için kullanılabilir (Snyder vd., 2003). Aktif karbona antibiyotiklerin sorpsiyon verimi, kullanılan aktif karbonun tipi, hedef bileşiklerinin giriş konsantrasyonu, pH, sıcaklık ve çözeltinin çözünmüş organik karbon konsantrasyonu gibi bazı faktörlerle değişebilir (Rivera-Utrilla vd., 2009). Adsorpsiyon mekanizması, bir adsorbent yüzeyinde ki moleküllerin fiziksel ve kimyasal bağlarından oluşur (Le-Minh vd., 2010).

Su ve atıksu arıtmada aktif karbonla antibiyotiklerin giderimi üzerine bazı çalışmalar rapor edilmiştir (Rivera-Utrilla vd., 2009). Nehir sularında, 10 mg/L ve 20 mg/L toz aktif karbon dozlarıyla bazı antibiyotiklerin konsantrasyonlarının 4 saat temas süresinden sonra sırasıyla %49 ve %99 oranında azaldığı bildirilmiştir (Westerhoff vd., 2005). 1 günlük temas süresinden sonra nehir sularındaki sülfonamid ve tetrasiklinin benzer giderimleri, 1 mg/L toz aktif karbon dozuyla elde edilmiştir. Önceki çalışmaların çoğunda Freundlich veya Langmuir izotermi kullanılarak amoksisilin, penisilin, tetrasiklin ve nitromidazole antibiyotikleri için aktif karbon adsorpsiyonunun tahminleri rapor edilmiştir (Rivera-Utrilla vd., 2009; Le-Minh vd., 2010). Aktif karbonla amoksisilinin en fazla giderimine, aktif karbon yüzeyi üzerinde zero net charge la ilgili pH şartları altında ulaşıldığı ifade edilmiştir (Putra vd., 2009; Le-Minh vd., 2010).

Antibiyotiklerin hidrofobik (polar olmayan) veya hidrofilik (polar olan) özellikleri, onların LogD değerleriyle (veya pKa-ayarlanmış LogK_{ow}) belirlenebilir. LogK_{ow}>2 olduğunda polar olmayan antibiyotiklerin hidrofobik etkileşimler tarafından aktif karbonla etkili bir şekilde giderildiği ifade edilmiştir. Ayrıca, pek çok poların adsorpsiyonu veya aktif karbona bileşiklerin yüklenmesini, polar etkileşimlerin ve iyon değişimin ilave etkisinden dolayı, tahmin etmek oldukça zordur (Snyder vd., 2003). Westerhoff vd. (2005) yaptıkları çalışmada, sulfamethoxazole, eritromisin-H₂O ve trimethoprim gibi bazı antibiyotikleri içeren 62 farklı

mikrokirleticinin gideriminde LogK_{ow} ve aktif karbon adsorpsiyonu arasında bir ilişki olduğunu açıklamışlardır (Westerhoff vd., 2005; Le-Minh vd., 2010).

2.2.2. İyonik Adsorpsiyon

Tetrasiklin ve sülfonamidleri içeren pek çok antibiyotik, normal işletme pH şartlarında negatif olarak yüklenme şeklinde bulunur (Quiang ve Adams, 2004). Bu nedenle iyonik arıtma prosesinin kullanımı, buradaki anyonik kirleticilerin giderimi için etkili olabilir (Robberson vd., 2006). Choi vd. (2007) çalışmasında, anyonik MIEX reçinesinin sülfonamid ve tetrasiklin sınıfındaki 40 antibiyotik için etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Suda 10 µg/L sülfonamid ve tetrasiklinin önemli giderimi 3,6-13 mL/L MIEX ilavesiyle elde edilmiştir.

İyon değişimi, doğal organik madde ve metal oksitlerin varlığında meydana gelebilen aglomerasyon tarafından antibiyotiklerin giderilmesine karşı, negatif olarak yüklenen antibiyotikler için iyonik arıtmada esas mekanizmadır (Boyer ve Singer, 2005; Choi vd., 2007). Su akışlarında, diğer organik kirleticilerin varlığı, iyon değişimi kısımları için hedef antibiyotikleriyle rekabet ederler ve antibiyotik giderme verimini azaltırlar. Verime bakmayarak, prosese dayalı iyon değişimi nötral bileşikleri hedeflemez ve ek prosesler antibiyotiklerin tam spektrumunun çok kapsamlı ihtiyacını sağlamak için gerekebilir. Tam ölçekli çalışmalar, ekonomik olarak antibiyotik gideriminde uygun ve etkili olan adsorptif sistemlerin işletme şartları ve optimum konfigürasyonunu belirlemek için gereklidir (Le-Minh vd., 2010).

2.3. Kimyasal ve Fotokimyasal Oksidasyon Prosesleri

Oksidatif prosesler, hem biyolojik olarak inatçı hem de aktif karbon veya membranlarla reddedilen atıksulardaki organik bileşenlerinin dönüşümü için kullanılabilir. Ozon (Von Gunten, 2003), potasyum permanganat (Adam vd., 2004; Chen vd., 2005) ve klor (Chamberlain ve Adams, 2006) gibi güçlü kimyasal oksidantların suda değişik kimyasal kirliliklerin dönüşümü için etkili olduğu gösterilmiştir (Le-Minh vd., 2010).

2.3.1. Klorlama

Klor radikalleri, çok küçük moleküller içerisinde antibiyotik ilaçları gibi hedef bileşikler okside edebilir (Le-Minh vd., 2010).

Su ve atıksu arıtımında antibiyotiklerin parçalanmasında ürünler türetilir. Klorlama boyunca arıtılan ilaçların en önemli sorunu, klorlanmış ürünlerin formasyonudur. Çünkü bunlar ana bileşenlerinden daha zararlıdır (von Gunten vd., 2006). Geçen 10 yılda, su arıtımında klorun kullanımı ilgi çekmiştir. Çünkü doğal organik maddelerle klorun reaksiyonu sonucu zararlı klorlanmış ürünler oluştuğu iyi bilinmektedir (Le-Minh vd., 2010).

İçme suyundan klorlamayla antibiyotiklerin etkili giderimi, serbest klor konsantrasyonuna ve temas süresine bağlıdır. 1 mg/L serbest klorun kullanılmasıyla %90 giderim, sülfonamidlerin çoğu için 16 dakikadan daha büyük temas

süresinde gerçekleşmiş ve nehir suyunda trimetoprim 40 dakikadan büyük temas süresinde giderilmiştir. Gibs vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışma, klorlanmış içme suyunda sülfonamid, tetrasiklin, makrolid ve kinolon sınıflarının 23 antibiyotigini içeren 98 ilacın varlığını ortaya koymuştur. İçme sularında serbest klorun varlığı, dağılım boyunca bazı ilaç bileşenlerinin dönüşümünde etkili bir araçtır. 1,2 mg/L serbest klor konsantrasyonu ve içme suyunda her bir antibiyotik için 0,5 µg/L giriş konsantrasyonu, tetrasiklin için > %99, sülfonamid için %50-80, trimetoprim için %42, florokinolon için %30-40 ve makrolid için %10'dan daha az azalma, temas süresi yalnız bir günden sonra gözlenmiş ve tamamen giderime 10 günden sonra ulaşılmıştır (Gibs vd., 2007). 3,5-3,8 mg/L'den yüksek serbest klor konsantrasyonunda %90 ila > %99 giderim, 24 saat temas süresinden sonra nehir suyunda sülfamethokzale, trimetoprim ve eritromisin için elde edilmiştir (Westerhoff vd., 2005). Bu nedenle bazı antibiyotikler klorlamaya diğerlerinden çok dayanıklı olabilmelerine rağmen, serbest klorun varlığında zaman içinde kademeli olarak parçalanırlar. Ayrıca optimum dozaj ve temas süresi, suda organik madde ve katıların artan konsantrasyonu ile artabilir (Le-Minh vd., 2010).

HOCl ile sülfonamidlerin reaktivitesi şu şekilde gözlenmiştir: Sülfadiamethoxine>sülfathiazole> sülfametazin >sülfamerazin > sülfamethoxazole > sülfametizole (Chamberlain ve Adams, 2006). Alkalinite, pH>8 olduğunda klor oksidasyonu tarafından sülfonamidlerin giderimini inhibe eder (Gibs vd., 2007). Klorlama kullanılarak sülfonamid ve makrolidlerin giderimi, tipik içme suyu şartları altında minimumdur. Huber vd. (2005), doğal sularda sülfonamid ve makrolid gibi antibiyotikler ve ClO₂ oksidasyonu arasında hızlı reaksiyonların olduğunu gözlemişlerdir. Roxitromisin ve sülfamethoxazole'un klorla oksidasyonunun pH'ya bağlı olduğu görülmüştür (yüksek reaktivite pH>7). HClO'ya benzer ClO₂, nötral üçüncül aminler ve anilinler gibi yüksek elektron yoğunluğundaki belirli fonksiyonel gruplarda olan roxitromisin ve sülfamethoxazole' yi oksitler. Laboratuvar çalışmalarına bağlı olan klorlanmış ve hidroksilleşmiş ürünlerin geniş bir oranı için trimetoprimine dayanan hızlı ve dayanıklı dönüşümünün, içme suyu klorlaması ve atıksuyun tipik şartları altında meydana gelmesi beklenir (Dodd ve Huang, 2007; Le-Minh vd., 2010).

2.3.2. Ozonlama

Önceki çalışmaların bazılarında, su ve atıksu çıkış suyunda antibiyotiklerin giderimi için ozonlamanın etkili arıtım olduğu ifade edilmiştir (Huber vd., 2005; Ternes, vd., 2003). Adams vd. (2002), 7,1 mg/L ozon dozunun 1,3 dakika temas süresi içinde nehir suyundaki bazı sülfonamidlerin ve trimetoprimlerin %95'inden fazlasını giderdiğini göstermişlerdir. Huber vd. (2005), >2 mg/L dozundaki ozonlamanın ikincil atıksu çıkış suyunda sülfonamid ve makrolidleri %90- > %99'unu okside ettiğini gözlemişlerdir.

Ozon ve hidroksil radikalleri tarafından 14 florokinolon, sülfonamid, beta laktam, makrolid ve trimetoprim için ikinci derece hız sabitleri rapor edilmiştir (Dodd vd., 2009). Ozon arıtımında organik kimyasalların oksidatif parçalanması, ya moleküler ozonla doğrudan reaksiyonla ya da hidroksil radikalleriyle meydana gelebilir (Stahelin ve Hoigne, 1985). Atıksuyun ozonlanması boyunca, sülfonamid, makrolid,

florokinolon ve tetrasiklini içeren pek çok antibiyotik, ağırlıklı olarak ozonla doğrudan dönüşmektedir. Ayrıca, cephalexin, penisilin ve N4-asetil sülfamethoxazole, hidroksil radikalleri tarafından büyük bir boyutta dönüşmektedir. Gerçek oksidatif yolun relatif baskınlığı, organik maddelerin varlığı ve reaksiyon kinetiklerinin uygunluğu, moleküler ozonun oranına ve hidroksil radikallerine bağlı olacaktır (von Gunten, 2003). Ozon ve/veya hidroksil radikalleri, makrolidlerin N-etheroxime ve dimetilamino grubları (Lange vd., 2006; Dodd vd., 2009), sülfonamidlerin anilin kısımları (Huber vd., 2005), penisilinlerin thioether grupları, cephalosprinin doymamış bağları ve trimetoprimin fenol kısımları gibi, aktif fonksiyonel gruplarını modüle ederek veya hücum ederek antibiyotiklerin bakteriyel özelliklerini pasif hale getirir (Dodd vd., 2009).

Ozonla (>% 90) iyi giderim, hidroksil, amino (sulfamethoxazole gibi), aklamino, alkoksi ve alkil aromatik bileşikler gibi elektronca zengin aromatik sistemlerle buradaki bileşikler için gözlenmiştir. Ayrıca antibiyotik oksidasyonunda, ozonun kullanılması için başlıca sorun, biyolojik olarak aktif kalabilen ve ozona dayanıklı olan ürünlere potansiyel olarak dönüşümün olmasıdır. Dodd vd. (2009), beta laktam antibiyotiklerinin ozonlama ürünlerinin, birincil oksidasyon reaksiyonlarından sonra biyolojik olarak aktif olduğunu ifade etmişlerdir fakat kalan ozonun miktarı yeterliyse hidroksil radikalleri ve ozon tarafından ayrıca deaktif olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, roxitromisin açısından bakterisit dimetilamino gruplarına sahip birincil ozonlama ürünü korunur ve çok yüksek dozlarda parçalanma için tamamen etkilidir (Radjenovic vd., 2009). Desetlen ciprofloxacın, ciprofloxacının bir ozon ürünüdür ki formasyonu önemli derecede pH çözeltisiyle etkilenir (Le-Minh vd., 2010).

2.3.3. Ultraviyole Işınları

Ultraviyole Işınları (UV) suda bazı organik kimyasalları parçalamak için kullanılabilir. Parçalanma, UV enerji absorpsiyonuyla ve bu bileşenin quantum verimiyle yönetilir (Kim vd., 2009). Çözünmüş organik karbon konsantrasyonu, UV miktarı ve temas süresi giderim verimini etkileyen önemli faktörlerdir. 30-80 mJ/cm² tipik bir dozla UV dezenfeksiyonu işlemi boyunca atıksu arıtma tesisi ikincil çıkış suyundaki antibiyotiklerin ihmal edilebilir giderimi rapor edilmiştir (Le-Minh vd., 2010). Sülfamethoxazole gibi sülfonamid antibiyotikleri, fotolitik parçalanmaya meyilli olmasına rağmen, tipik dezenfeksiyon dozunda UV radyasyonunu sınırlandırmak için rekabete giren arıtılmış çıkış suyunda DOC'un varlığından dolayı bileşiklerin düşük giderimi (%25-50) UV dezenfeksiyon işlemi boyunca gözlenmiştir (Drewes vd., 2008). Antibiyotiklerin parçalanmasının, atıksu çıkış suyunda tipik dezenfeksiyon dozundan yaklaşık 20-100 kat daha yüksek UV radyasyonunda olduğu görülmüştür (Kim vd., 2009). 5 dakika temas süresi, 2,5-4 mg/l DOC ve 3000mJ/cm² UV dozuyla sülfamethoxazole ve norfloxacın için >%90 giderim elde edildiği rapor edilmiştir. Tetrasiklin için ise 15 dakika temas süresi gerekmiştir (Le-Minh vd., 2010).

2.3.4. İleri Oksidasyon Prosesleri

Oksidatif parçalanma, ya uygulanan oksidantla doğrudan reaksiyonla ya da reaktif ikincil türlerle meydana gelebilir

Yaygın olarak kullanılanlardan hidroksil radikalleri (OH) en güçlü oksidant olarak bilinmektedir. Hidroksil radikallerinin gelişmiş formasyonunu artıran işlem, genellikle İleri Oksidasyon Prosesleri olarak ifade edilir. UV ışını genellikle hidroksil radikallerin formasyonunu artırmak için kullanılır. Ozon/H₂O₂ ve UV/Ozon gibi diğer sistemler ayrıca ileri oksidasyon prosesinde bulunur. Çünkü bu sistemler hidroksil radikallerin oluşumunu artırır (Le-Minh vd., 2010).

Artırılmış atıksuda ilaç bileşenlerini gidermede ileri oksidasyon proseslerinin performansını araştırmak için daha önceki zamanlarda önemli araştırmalar yapılmıştır (Drewes vd., 2008). Buradaki çalışmalardan, ileri oksidasyon proseslerinin, seçilmiş olan ilaç kirleticilerinin giderilmesinde etkili bir proses olduğu bulunmuş ve UV ışını veya ozonlamayla karşılaştırıldığında giderim veriminin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Antibiyotiklerin oksidasyonu için ileri oksidasyon prosesinin performansı üzerine bazı çalışmalar mevcut olup, ileri oksidasyon prosesinin ayrıca antimikrobiyal kirleticilerin oksidasyonu için etkili olduğu görülmektedir. Laboratuvar ölçekli çalışma ve tam ölçekli Ozon/H₂O₂ arıtma sistemleri, üçüncül artırılmış atıksuyunda eritromisin, ofloxacin, sülfamethoxazole ve trimetoprim konsantrasyonunun önemli derecede azaldığını göstermiştir. Buradaki antibiyotiklerin %90'dan fazlası; 7 mg/L Ozon, 3,5 mg/L H₂O₂ ve 2 dakika temas süresinde ileri oksidasyon prosesi sistemi tarafından üçüncül artırılmış atıksudan giderilir.

UV, UV/H₂O₂, H₂O₂/Fe²⁺(Fenton) ve UV/H₂O₂/Fe²⁺ (fotofenton) içeren fotokimyasal oksidantlar kullanarak metronidazolun parçalanması araştırılmıştır. Bu çalışmada, metronidazolun giderimi UV ışınıyla ihmal edilebilir düzeyde iken demir iyonlarının ilavesinin önemli derecede giderim verimini artırdığı bildirilmiştir (Le-Minh vd., 2010).

Herhangi bir ileri oksidasyon prosesi için oksidasyonun toplam boyutu, temas süresine ve suda bulunan temizleyici konsantrasyonuna bağlıdır. Tipik olarak çözülmüş organik karbon ve karbonat/bikarbonat içme sularında önemli temizleyicilerdir. Çözülmüş organik karbon ve karbonat/bikarbonatın yüksek konsantrasyonları tamamen yetersiz mikrokirleticilerin mineralizasyonuna çevirebilir (von Gunten, 2003).

Doğal organik maddelerin varlığı, hidroksil radikallerin oluşumunu göstermektedir. Oysaki hümkik asit ve bikarbonat, radikal temizleyicilerdir (Drewes vd., 2008; Le-Minh vd., 2010). Granüler aktif karbon veya ters osmoz gibi ön arıtma prosesi önemli derede çözülmüş organik karbon konsantrasyonunu azaltır. Bu nedenle oksidasyon verimi artar (Le-Minh vd., 2010).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antibiyotiklerin pozitif etkilerine karşın, uygunsuz kullanımları çevresel bir problem haline gelmiştir. İlaçlar; ilaç atıksuları, hastane çıkış suyu ile insanlar ve çiftlik hayvanları gibi değişik kaynaklardan sucul ortama ulaşır. Yapılan bazı çalışmalarda, kentsel atıksu, nehir, göl ve hatta yeraltı suyu gibi farklı su numunelerinde antibiyotik kalıntıları tespit edilmiştir. İnsanlar tarafından kullanılan antibiyotiklerin çoğu vücutta elimine edilerek veya metabolize olarak tüketilmeyebilir ve büyük bir kısmı idrar ve dışkıda ekosistem içerisine atılır.

Hayvan hastalıkları için kullanılan antibiyotiklerin kalıntıları ise ya gübre yardımıyla ya da çamur depolamayla çevreye giriş yapar. Antibiyotik kalıntıları, değişmemiş formda veya metabolitler halinde hayvan vücudunda çıktıktan sonra farklı çevresel şartlar altında farklı davranışlar gösterir. Ortamda düşük konsantrasyonlarda antibiyotiklerin varlığı tarafından oluşan sorunlar, antibiyotiğe dayanıklı bakterileri geliştirir. Bu nedenle antibiyotik içeren atıksular alıcı ortama deşarj edilmeden önce tespit edilmesi ve uygun arıtma yöntemleri kullanılarak sulardan uzaklaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adam, M.L., Comfort, S.D., Morley, M.C., Snow D.D., 2004. Remediating RDX-contaminated ground water with permanganate: laboratory investigations for the Pantex perched aquifer. *Journal of Environmental Quality* 33 (6), 2165-2173.
2. Batt, A.L., Kim, S., Aga, D.S., 2006. Enhanced biodegradation of iopromide and trimethoprim in nitrifying activated sludge. *Environmental Science & Technology* 40 (23), 7367-7373.
3. Batt, A.L., Kim, S., Aga, D.S., 2007. Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations. *Chemosphere* 68 (3), 428-435.
4. Boyer, T.H., Singer, P.C., 2005. Bench-scale testing of a magnetic ion exchange resin for removal of disinfection by product precursors. *Water Research* 39 (7), 1265-1276.
5. CDC, (Centers for Disease Control), 1990. Nosocomial transmission of multi- drug resistant tuberculosis to health-care workers and HIVinfected patients in an urban hospital-Florida. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*, 39, 718-22.
6. Chamberlain, E., Adams, C., 2006. Oxidation of sulfonamides, macrolides, and carbadox with free chlorine and monochloramine. *Water Research* 40 (13), 2517-2526.
7. Chen, X.G., Xiao, B.D., Liu, J.T., Fang, T., Xu, X., 2005. Kinetics of the oxidation of CRR by potassium permanganate. *Toxicol* 45 (7), 911-917.
8. Choi, K.J., Son, H.J., Kim, S.H., 2007. Ionic treatment for removal of sulfonamide and tetracycline classes of antibiotic. *Science of the Total Environment* 387 (1-3), 247-256
9. Cohen, M.L., 1992. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science*, 257, 1050-5
10. Crites, R., Tchobanoglous, G., 1998. Small and Decentralized Wastewater Management Systems. WCB McGraw-Hill, New York.
11. Çelebi, H., Sponza, D., 2007. Antibiyotiklerin çevresel etkileri, toksisite ve anaerobik arıtılabilirlikleri. 7. *Ulusal Çevre Mühendisliği Kongresi*, 24-27 Ekim 2007 İzmir, 367-373,
12. Dantas, R.F., Contreras, S., Sans, C., Esplugas, S., 2007. Sulfamethoxazole abatement by means of ozonation. *J. Hazard Mater.* 150, 790-794.
13. Değirmentaş, İ; Deveci N., 2002. Anaerobic treatment of production wastewater and kinetic evaluations, *Appropriate environmental and solid waste management and Technologies for developing countries*, 3, 1753-1760.
14. Dodd, M.C., Huang, C.H., 2007. Aqueous chlorination of the antibacterial agent trimethoprim: reaction kinetics and pathways. *Water Research* 41 (3), 647-655.

15. Dodd, M.C., Kohler, H.P.E., Von Gunten, U., 2009. Oxidation of antibacterial compounds by ozone and hydroxyl radical: elimination of biological activity during aqueous ozonation processes. *Environmental Science & Technology*, 43 (7), 2498-2504.
16. Drewes, J.E., Sedlak, D.L., Snyder, S., Dickenson, E., 2008. Development of Indicators and Surrogates for Chemical Contaminant Removal during Wastewater Treatment and Reclamation e Final Report. WaterReuse Foundation, Alexandria, VA.
17. Gartiser, S., Ulrich, E., Alexy, R., Kümmerer, K., 2007. Anaerobic inhibition and biodegradation of antibiotics in ISO test schemes. *Chemosphere* 66 (10), 1839-1844.
18. Gibs, J., Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Meyer, M., Zaugg, S.D., Lee Lippincott, R., 2007. Persistence of pharmaceuticals and other organic compounds in chlorinated drinking water as a function of time. *Science of the Total Environment* 373 (1), 240-249.
19. Glassmeyer, S.T., Furlong, E.T., Kolpin, D.W., Cahill, J.D., Zaugg, S.D., Werner, S.L., Meyer, M.T., Kryak, D.D., 2005. Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environ. Sci. Technol.* 39, 5157-5169.
20. Golet, E.M., Alder, A.C., Hartmann, A., Ternes, T.A., Giger, W., 2001. Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in solid-phase extraction urban wastewater by and liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal. Chem.* 73, 3632-3638.
21. González, O., Sans, C., Esplugas, S., 2007. Sulfamethoxazole abatement by photo-Fenton toxicity, inhibition and biodegradability assessment of intermediates. *J.Hazard. Mater.* 146, 456-459.
22. Halling-Sørensen, B., 2000. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40, 731-739.
23. Hernandez, F., Sancho, J.V., Ibanez, M., Guerrero, C., 2007. Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 26 (6), 466-485.
24. Hu, D., Coats, J.R., 2007. Aerobic degradation and photolysis of tylosin in water and soil. *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 884-889.
25. Huber, M.M., Gobel, A., Joss, A., Hermann, N., Löffler, D., McArdell, C.S., Ried, A., Siegrist, H., Ternes, T.A., von Gunten, U., 2005. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. *Environmental Science & Technology* 39 (11), 4290-4299.
26. Kay, P., Blackwell, P.A., Boxall, A.B.A., 2005. Transport of veterinary antibiotics in overland flow following the application of slurry to arable land. *Chemosphere* 59, 951-959.
27. Kim, S., Eichhorn, P., Jensen, J.N., Weber, A.S., Aga, D.S., 2005. Removal of antibiotics in wastewater: effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process. *Environ. Sci. Technol.* 39, 5816-5823.
28. Kolpin, D., Furlong, E., Meyer, M., Thurman, E., Zaugg, S., Barber, L., Buxton, H., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999- 2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36,
29. Kümmerer, K., 2009a. Antibiotics in the aquatic environment - A review Part I, *Chemosphere* 75, 417-434.
30. Lange, F., Cornelissen, S., Kubac, D., Sein, M.M., von Sonntag, J., Hannich, C.B., Golloch, A., Heipieper, H.J., Moder, M., von Sonntag, C., 2006. Degradation of macrolide antibiotics by ozone: a mechanistic case study with clarithromycin. *Chemosphere* 65 (1), 17-23.
31. Le-Minh, N., Khan S.J., Drewes J.E., Stuetz R.M., 2010. Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes, *Water research* 44, 4295-4323.
32. Li, S.Z., Li, X.Y., Wang, D.Z., 2004. Membrane (RO-UF) filtration for antibiotic wastewater treatment and recovery of antibiotics. *Separation and Purification Technology* 34 (1-3), 109-114.
33. Li, K., Yediler, A., Yang, M., Schulte-Hostede, S., Wong, M.H., 2008c. Ozonation of oxytetracycline and toxicological assessment of its oxidation by-products. *Chemosphere* 72, 473-478.
34. Li, B., Zhang, T., Xu, Z.Y., Fang, H.H.P., 2009. Rapid analysis of 21 antibiotics of multiple classes in municipal wastewater using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 645 (1-2), 64-72.
35. Lorenzo, F., Navaratnam, S., Edge, R., Allen, N.S., 2008. Primary photophysical properties of moxifloxacin – a fluoroquinolone antibiotic. *Photochem. Photobiol.* (Jan 15) [Epub ahead of print].
36. Maki, T., Hasegawa, H., Kitami, H., Fumoto, K., Munekage, Y., Ueda, K., 2006. Bacterial degradation of antibiotic residues in marine fish farm sediments of Uranouchi Bay and phylogenetic analysis of antibiotic-degrading bacteria using 16S rDNA sequences. *Fisheries Sci.* 72, 811-820.
37. Oka, H., Ikai, Y., Kawamura, N., Yamada, M., Harada, K., Ito, S., Suzuki, M., 1989. Photodecomposition products of tetracycline in aqueous solution. *J. Agric. Food Chem.* 37, 226-231.
38. Putra, E.K., Pranowo, R., Sunarso, J., Indraswati, N., Ismadji, S., 2009. Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: mechanisms, isotherms and kinetics. *Water Research* 43 (9), 2419-2430.
39. Quiang, Z., Adams, C., 2004. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK(a)) for human and veterinary antibiotics. *Water Research* 38 (12), 2874-2890.
40. Radjenovic, J., Godehardt, M., Petrovic, M., Hein, A., Farre, M., Jekel, M., Barcelo, D., 2009. Evidencing generation of persistent ozonation products of antibiotics roxithromycin and trimethoprim. *Environmental Science & Technology* 43 (17), 6808-6815
41. Rivera-Utrilla, J., Prados-Joya, G., Sanchez-Polo, M., Ferro-Garcia, M.A., Bautista-Toledo, I., 2009. Removal of nitroimidazole antibiotics from aqueous solution by adsorption/bioadsorption on activated carbon. *Journal of Hazardous Materials* 170 (1), 298-305.
42. Robberson, K.A., Waghe, A.B., Sabatini, D.A., Butler, E.C., 2006. Adsorption of the quinolone antibiotic nalidixic acid onto anion-exchange and neutral polymers. *Chemosphere* 63 (6), 934-941.
43. Samuelsen, O.B., 1989. Degradation of oxytetracycline in seawater at two different temperatures and light intensities, and the persistence of oxytetracycline in the sediment from a fish farm. *Aquaculture* 83, 7-16.

1202–1211.

44. Schentag, J.J., 1995. Understanding and managing microbial resistance in institutional setting. *Am J Health Syst Pharm*, 52 (Suppl 2), 9-14.
45. Shlaes, D.M., Binczewski B, Rice LB., 1993. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.*, 39, 718-22.
46. Snyder, S.A., Westerhoff, P., Yoon, Y., Sedlak, D.L., 2003. Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: implications for the water industry. *Environmental Engineering Science* 20 (5), 449-469.
47. Staehelin, J., Hoigne, J., 1985. Decomposition of ozone in water in the presence of organic solutes acting as promoters and inhibitors of radical chain reactions. *Environmental Science & Technology* 19 (12), 1206-1213.
48. Sukul, P., Lamshöft, M., Zühlke, S., Spiteller, M., 2008. Photolysis of (14)C sulfadiazine in water and manure. *Chemosphere* 71, 717–725.
49. Ternes, T.A., Stuber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M., Teiser, B., 2003. Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? *Water Research* 37 (8), 1976-1982.
50. Thiele-Bruhn, S., 2003. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils. *Journal Plant Nutr. Soil Sci.* 166, 145-167.
51. Tolls, J., 2001. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environ. Sci. Technol.* 35, 3397–3406.
52. Turiel, E., Bordin, G., Rodríguez, A.R., 2005. Study of the evolution and degradation products of ciprofloxacin and oxolinic acid in river water samples by HPLC–UV/MS/MS–MS. *J. Environ. Monitor.* 7, 189–195.
53. Vanderbroucke-Grauls CM., 1993. The threat of multiresistant microorganisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 12 (Suppl 1): 27-30
54. von Gunten, U., 2003. Ozonation of drinking water: part I. Oxidation kinetics and product formation. *Water Research* 37 (7), 1443-1467.
55. Werner, J.J., Chintapalli, M., Lundeen, R.A., Wammer, K.H., Arnold, W.A., McNeill, K., 2007. Environmental photochemistry of tylosin: efficient, reversible photoisomerization to a less-active isomer, followed by photolysis. *J. Agric. Food Chem.* 55, 7062–7068.
56. Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S.A., Wert, E.C., 2005. Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science & Technology* 39 (17), 6649-6663.
57. Yalap, K.S., Balcioğlu, I.A., 2008. Oksitetrasiklinin ileri oksidasyon ile arıtıma su bileşenlerinin etkisi, *İtü dergisi su kirlenme kontrolü*, 18, 2-3, 51-60.